

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. Duesberg

Der erythrocytäre Alkaliionengehalt bei Störungen des Serumionogrammes.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Edelgard Buxbaum

aus Bacharach am Rhein

Mainz 1963, den 27. Mai

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. Duesberg

Der erythrocytäre Alkaliionengehalt bei Störungen des Serumionogrammes.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Edelgard Buxbaum
aus Bacharach am Rhein

Mainz 1963, den 27. Mai

Dekan: Professor Dr. Bredt

Referent: Privatdozent Dr. Hänze

Korreferent: Professor Dr. Duesberg



Der erythrocytäre Alkaliionengehalt

bei Störungen des Serumionogrammes.

G l i e d e r u n g :

1. Einleitung und Ziel der experimentellen Untersuchungen.
 - a. Bedeutung des Elektrolytstoffwechsels.
 - b. Verteilung der Elektrolyte zwischen extra- und intrazellulärem Raum.
 - c. Die intrazelluläre Elektrolytbestimmung.
2. Methodik.
3. Ergebnisse.
4. Diskussion der Ergebnisse.
5. Zusammenfassung.

E i n l e i t u n g :

Das Verhalten der Elektrolyte im Organismus hat besonders in den letzten zehn Jahren wachsendes allgemeines Interesse gefunden und ist zum Ziel ausgedehnter Forschungen geworden. Es ist für viele medizinische Disziplinen wie die Pädiatrie, die Chirurgie, die Frauenheilkunde und ganz besonders für die innere Medizin von großer Bedeutung, Störungen im Mineralhaushalt zu erkennen und in ihrem klinischen Ablauf zu verfolgen. In manchen Fällen ist die Kenntnis des Elektrolytverhaltens in den Körperflüssigkeiten für den Ausgang der Erkrankung von ausschlaggebender Wichtigkeit. Es gibt sehr viele Beispiele dafür, so in der inneren Medizin die Nieren- und Leberinsuffizienz und ihre Vorstadien, die Stoffwechselkrankheiten, besonders das diabetische Koma, endokrine Störungen verschiedener Genese, besonders der Nebenschilddrüse und der Nebennierenrinde, dann in der Chirurgie das postoperative Verhalten, in der Geburtshilfe die Eklampsie und in der Pädiatrie die Rachitis und die Ernährungsstörungen des Säuglings.

Um sich ein Bild von den Verhältnissen im Elektrolytmilieu des Organismus machen zu können, bestimmt man die Plasmaelektrolyte. Jedoch bietet dieses Serumionogramm nur begrenzte Einsichtsmöglichkeiten in den Mineralstoffwechsel, da es keine Aussage über den Elektrolytgehalt der Zellen zuläßt.

Die Ionenzusammensetzung der Zellen unterscheidet sich erheblich von der des extrazellulären Raumes: so findet man als Kationen der Zelle hauptsächlich Kalium und Magnesium und als Anionen Phosphat und

Proteine, während extrazellulär einerseits Natrium und andererseits Chlorid und Bicarbonat als Haupt-elektrolyte dominieren.

Aus diesem allem muß gefolgert werden, daß eine Aussage über das Ionenmilieu der Zelle nur durch eine Bestimmung der Elektrolyte in der Zelle selbst gemacht werden kann. Die Möglichkeiten für Untersuchungen des intrazellulären Mineralgehaltes sind, von methodischen Gesichtspunkten her betrachtet, nicht besonders günstig. Die Zellanalysen werden einmal schon durch die Vermischung des Gewebes mit extrazellulärer Flüssigkeit erschwert, wobei es schwierig ist, festzustellen, welcher Anteil auf die Zellen zu beziehen ist. Untersuchungsergebnisse, die unter der Annahme, daß sich alles Chlorid extrazellulär befände, errechnet wurden, haben sich als unzuverlässig erwiesen: Chlorid findet sich auch in der Zelle, wenn auch nur in niedriger Konzentration.

Die einzigen Körperzellen, die der Untersuchung unmittelbar zugänglich sind, sind die Blutzellen. Die sich bei der erythrocytären Elektrolytbestimmung ergebenden Befunde dürfen aber nicht ohne weiteres auf andere Zellarten übertragen werden; denn die menschlichen Erythrocyten weisen folgende Besonderheiten auf:

1. Sie besitzen zwar ähnlich wie andere Körperzellen wasserpereable, ionenselektive Zellmembranen, verfügen jedoch als einzige Zellart nicht über einen Zellkern.
2. Sie sind nicht zum Ablauf des Zitronensäurecyclus befähigt.
3. Ihre Energiegewinnung ist praktisch ausschließlich von der Glycolyse abhängig.

4. Sie haben nur geringe biosynthetische Aktivitäten.

5. Ihr Membranpotential ist sehr niedrig im Vergleich zu Muskel- und Nervenzellen. Die Ursache dafür ist in dem kleineren Ionenumsatz des kernlosen Erythrocyten zu suchen. Das Ausmaß der aktiven Ionentransporte des menschlichen Erythrocyten ist abgänglich von dem energieliefernden Stoffwechsel der Zelle, der Glycolyse. Die Gehirn-, Nerven- und Muskelzellen haben einen größeren energieliefernden Stoffwechsel und dadurch auch einen größeren aktiven Ionenumsatz an der Zellmembran und ein höheres Membranpotential.

Trotz dieser Besonderheiten bietet der Erythrocyt als Untersuchungsobjekt viele Vorteile, so unter anderen den der genauen Bestimmbarkeit des sog. Plasmafehlers, der durch die in der Blutprobe vorhandene Plasmamenge bedingt wird. Außerdem bestehen auch günstige Möglichkeiten, den intrazellulären Elektrolytgehalt wiederholt zu bestimmen. Grundsätzlich verhalten sich die roten Blutzellen in bezug auf ihre Ionenverteilung ähnlich wie die übrigen Körperzellen.

Seit Jahren werden bereits Bestimmungen des Natrium- und Kaliumgehaltes der Erythrocyten bei klinischen Fällen durchgeführt. Dabei wurden freilich nicht selten widersprechende Befunde erhoben. Ursache dieser unterschiedlichen Ergebnisse waren oft methodische Mängel:

1. Vielfach fand in früheren Jahren die sog. Haematokritmethode Verwendung. Dabei wird der erythrocytäre Mineralgehalt nicht direkt bestimmt, sondern indirekt durch Erfassung der Konzentrationen im Serum und im Vollblut und durch gleichzeitige Bestimmung des Haematokrits.

Bei dieser Methode bestehen verschiedene Fehlermöglichkeiten; insbesondere können Inkorrektheiten bei der Haematokritbestimmung zu erheblichen Abweichungen führen.

2. Wurden die Konzentrationen des Natriums und Kaliums in den Zellen in mval /l Erythrocyten ausgedrückt, so konnten Schwankungen im Wassergehalt der Erythrocyten Änderungen des Mineralgehaltes vortäuschen.

In den letzten Jahren wurden jedoch genügend exakte methodische Möglichkeiten zur intraerythrocytären Elektrolytbestimmung entwickelt. Dabei sind im deutschsprachigen Schrifttum besonders die Arbeiten von Rieker und v. Bubnoff zu erwähnen.

Die folgenden Untersuchungen wurden mit dem Ziel durchgeführt, festzustellen, inwieweit es bei Patienten, die Störungen ihrer extrazellulären Flüssigkeitsstruktur aufweisen, zu Veränderungen des intraerythrocytären Mineralgehaltes kommt. Als Vergleichsmaterial wurden die Normalbereiche der erythrocytären Elektrolytwerte, die sich bei Kollektiven gesunder Versuchs-Personen ergaben, verwendet.

M e t h o d i k :

Aus der Cubitalvene wurden 10 ccm Blut entnommen. Das Glasröhrchen, das durch einen Glasstopfen verschließbar ist, wurde zuvor zur Verhütung der Blutgerinnung mit 1 m l = 100 IE Ca - Heparin⁺ trocken präpariert. Das Blut wurde 30 Minuten bei 4000 U/Min zentrifugiert. Anschließend wurde das überstehende Plasma und die oberste Blutzellschicht abgesaugt und verworfen.

⁺ Zur Verfügung gestellt von der Firma Promonta, Hamburg.

Zur Bestimmung der Natrium- und Kaliumkonzentrationen wurden 0,1 ml des Erythrocytensedimentes im Meßkölbchen mit Aqua bidest. auf 30 ml aufgefüllt (Verdünnung 1:300). Nach gründlichem Durchmischen wurde der Alkali-Ionen-gehalt mit dem Flammenphotometer Eppendorf gemessen. Die Konzentrationen wurden in mval / l Erythrocyten abgelesen und später auf den Wassergehalt bezogen, d.h. in mval / l Zellwasser umgerechnet. Dabei wurde zur Errechnung der Mineralkonzentrationen / l Zellwasser folgende Formel verwendet:

$$\text{mval / l Zellwasser} = \frac{\text{mval / l Erythr.- Konzentrat} \cdot 100}{\% \text{ erythroc. Wassergehalt} \cdot 10}$$

Zur Bestimmung des Wassergehaltes wurde 1 ml des Erythrocyten - Konzentrats in ein Wägegläschen eingewogen und im Trockenschrank bei 80 bis 90° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Die Differenz zwischen Frisch- und Trockengewicht ergibt, bezogen auf das Frischgewicht, den Wassergehalt in Gewichtsprozenten entsprechend der Formel:

$$\text{Wassergehalt \%} = \frac{(\text{Feuchtgewicht} - \text{Trockengewicht}) \cdot 100}{\text{Feuchtgewicht}}$$

Zur Bestimmung der Serumelektrolyte wurden folgende Methoden verwendet: Bicarbonat titrimetrisch nach Scribner und Caillounette; Natrium -, Kalium - und Calciumkonzentrationen flammenphotometrisch; Serumchlorid titrimetrisch

nach Volhard. Für das Serummagnesium wurde, sofern keine analytische Bestimmung erfolgte, ein Wert von 2 mval / l eingesetzt.

Die Anionenrestfraktion ergab sich aus der Differenz von Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium einerseits und Bicarbonat und Chlorid andererseits:

$$\left[(\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Ca}^{++} + \text{Mg}^{++}) - (\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-) \right]$$

Experimentelle Ergebnisse:

1. Bei 40 gesunden Personen wurden der erythrocytäre Natrium - und Kaliumgehalt bestimmt und daraus die entsprechenden Normalbereiche errechnet, und zwar nach folgenden Formeln:

$$\text{Streuung} = \sigma^2 = \frac{1}{N} \sum (x - \bar{x})^2$$

Mittlere quadratische Abweichung = σ

$$\sigma = \sqrt{\sigma^2}$$

Normalbereich = $\bar{x} \pm 2\sigma$

Abkürzungen:

σ^2 = Streuung

σ = mittlere quadratische Abweichung

$\bar{x}$ = arithmetischer Mittelwert

$x_1, x_2, x_3, \dots$ = Einzelwerte

$S = \sum (x) = x_1 + x_2 + x_3 + \dots$ = Summe aller Einzelwerte

N = Gesamtzahl der Einzelwerte.

Tabelle 1: Normalbereiche der erythrocytären Natrium- und Kaliumkonzentrationen gesunder Personen:

Na^+	Mittelwert	S	Normalbereich
aval 1 Erythr.	16,41	2,25	11,91-20, 91
aval 1 Zellw.	25,11	3,63	17,91-32,43

K^+	Mittelwert	S	Normalbereich
aval 1 Erythr.	89,4	6,17	77,06-101,74
aval 1 Zellw.	136,85	9,38	118,09-155,61

Anßerdem wurde der Wassergehalt der roten Blutzellen gemessen und nach den obigen Formeln ein Normalbereich errechnet.

Tabelle 2: Wassergehalt (Gew.%).

Mittelwert	S	Normalbereich
65,30	5,22	54,86-75,74

2. Als pathologische Fälle wurden solche ausgewählt, bei denen sich bestimmte Abweichungen im Serumionogramm ergaben:

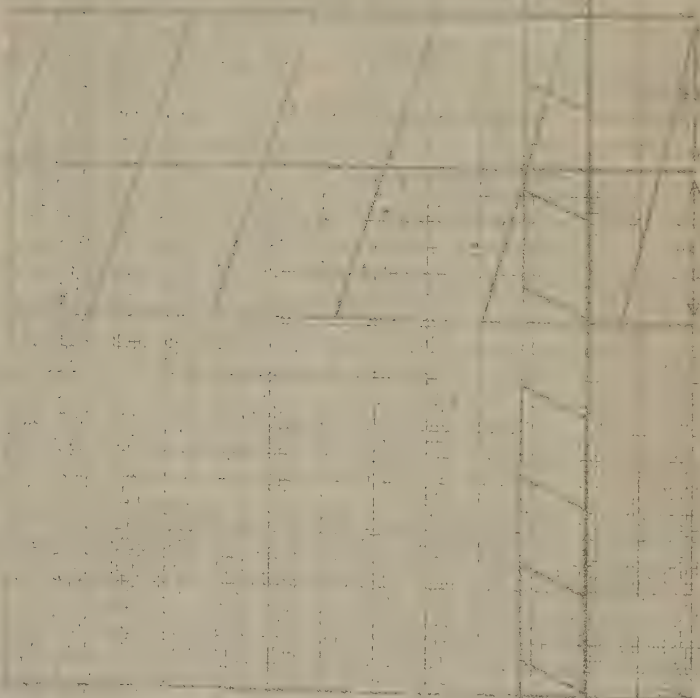
a. Metabolische Azidosen.

Sie sind gekennzeichnet durch einen erniedrigten Bicarbonatwert im Serum. Als Normalbereich für das Bicarbonat im Serum wurde eine Spanne von 24,5 bis 27,5 mval/l zugrundegelegt.

Wie aus Abb. 1 hervorgeht, lagen bei 8 von 23 Fällen mit metabolischer Azidose die Natriumkonzentrationen außerhalb des Normalbereiches. Dabei wurde die obere Normgrenze in 6 Fällen überschritten. Nur bei einem Patienten war die Natriumkonzentration in den Erythrocyten wesentlich erniedrigt. In einem Fall von besonders ausgeprägter Azidose, der Serum-Bicarbonatwert ergab 0 mval/l, wurde der Natriumwert an der untersten Grenze des Normalbereiches gefunden.

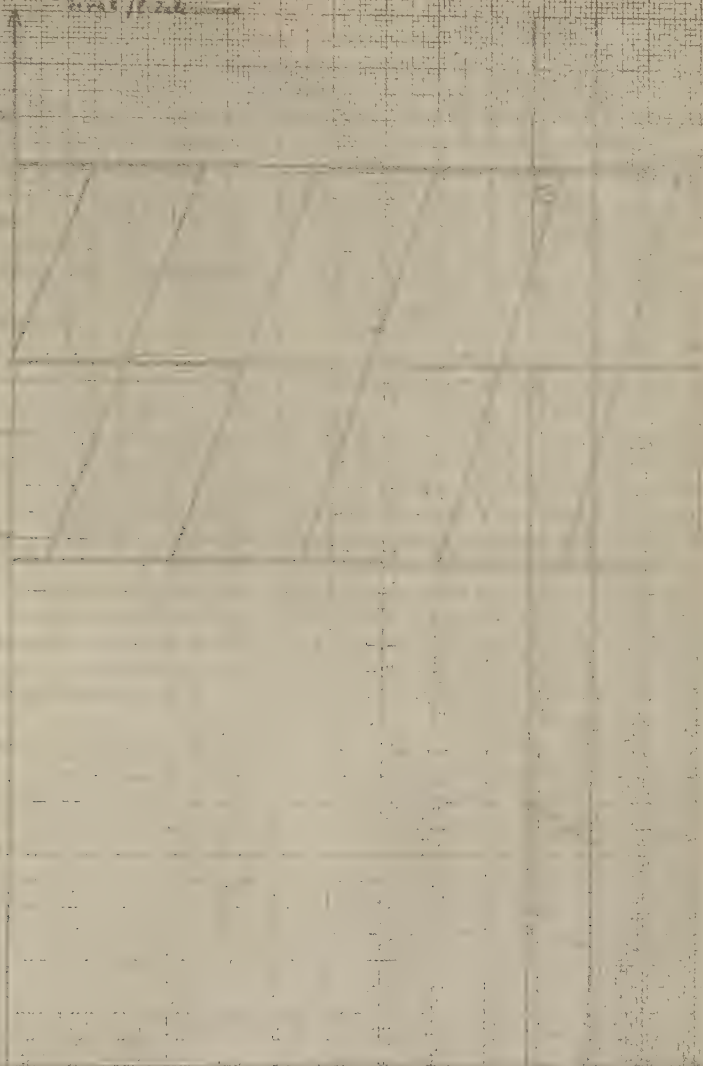
In Zeichnung 2 wurden die erythrocytären Kaliumwerte (in mval/l Zellwasser) und die Serum - Bicarbonatwerte in das Koordinatenkreuz eingetragen. In 23 Fällen von metabolischer Azidose fanden sich viermal erythrocytäre Kaliumkonzentrationen außerhalb des Normalbereiches. Davon war ein Wert erhöht, die drei anderen waren erniedrigt. In zwei Fällen von besonders ausgeprägter Azidose (Bicarbonatwert gleich 2,5 und 0 mval/l) war die Kaliumkonzentration in den Erythrocyten normal.

Blatt 10 im Projekt
MVS für 2020



Zeichnung 1

Kalium-⁴⁰Erkennung bei
normalen Zellkulturen



Zeichnung 2

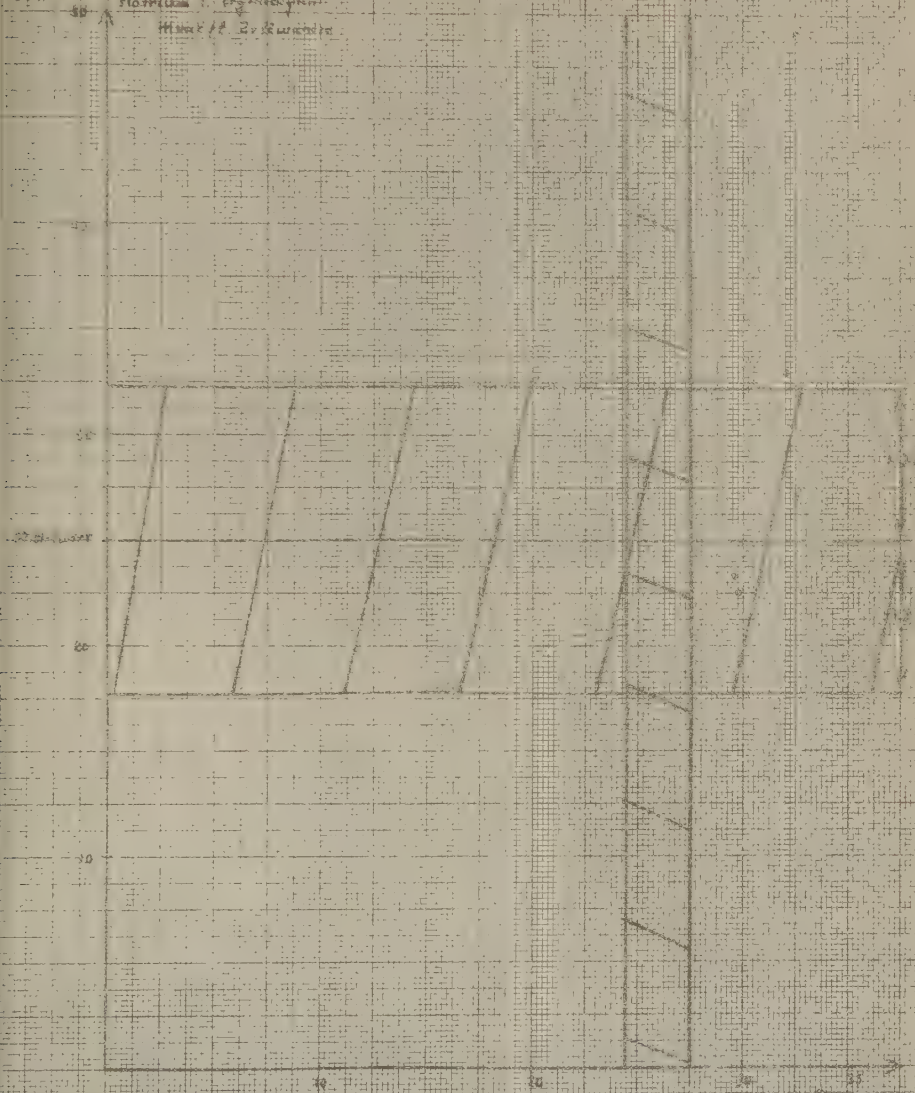
b. Metabolische Alkalosen.

Sie sind gekennzeichnet durch eine erhöhte Bicarbonatkonzentration im Serum.

aus Zeichnung 3 geht hervor, daß bei 5 Fällen von metabolischer Alkalose 2 Natriumkonzentrationen in den Erythrocyten erhöht waren.

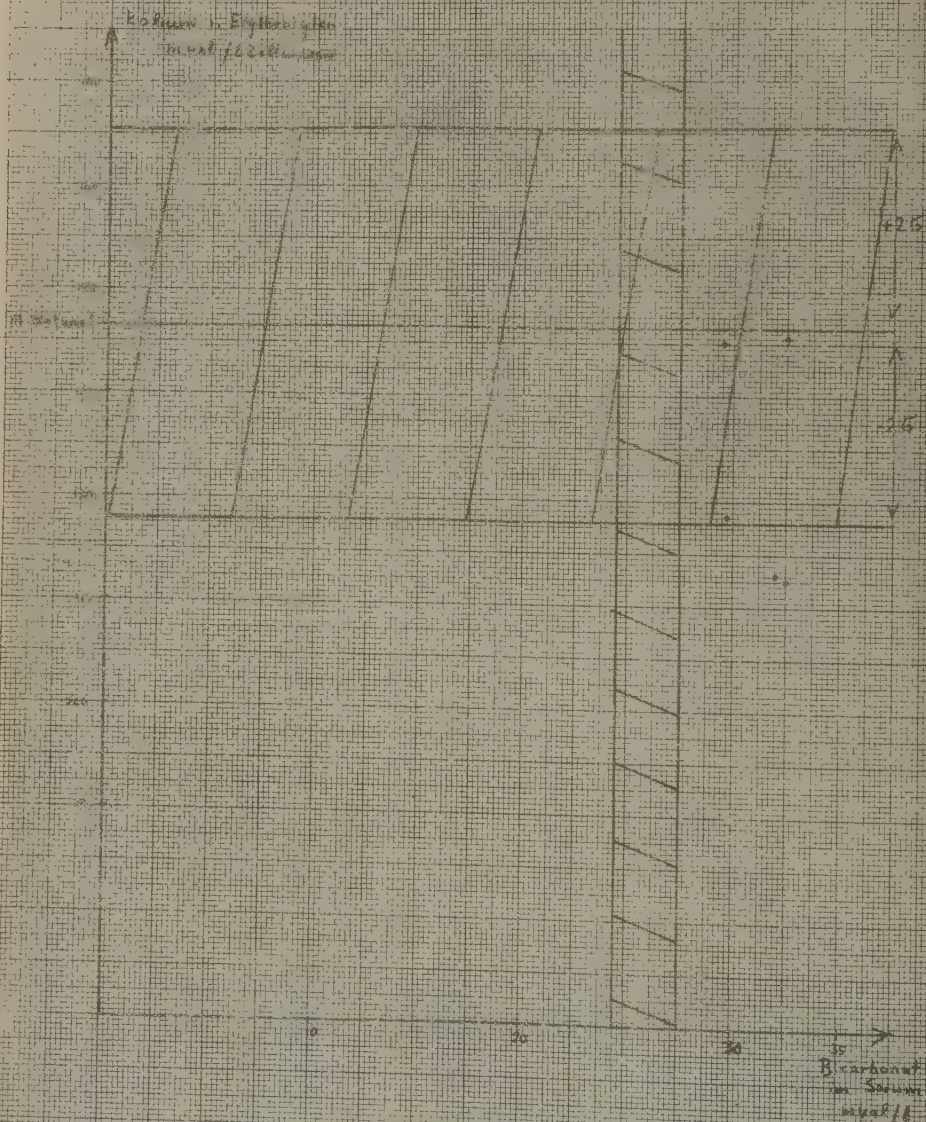
Zeichnung 4 zeigt, daß die Kaliumwerte in den Erythrocyten bei den 5 Fällen von ~~meta~~-bolischer Alkalose bis auf drei Konzentrationen normal waren, wobei 2 Werte sich als zu niedrig erwiesen, und der dritte an der unteren Grenze des Normalbereiches lag.

Notrium 1. Engländer
Hinter 18. B. R. W. W. W.



Kalender
18. B. R. W. W. W.

Zeichnung 3



Zeichnung 4

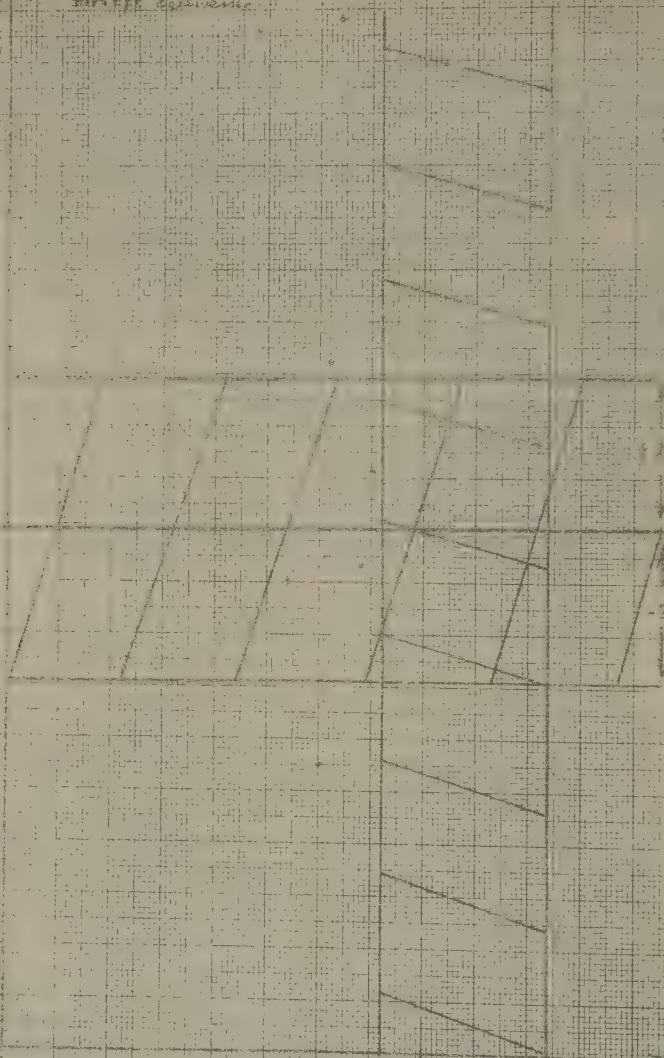
c. Hypokaliaemien.

Als Normalbereich für das Serumkalium gilt 3,6 - 5,2 mval/l. Ein Teil dieser Fälle wurde bereits in Zeichnung 3 und 4 dargestellt, da bekanntlich Stoffwechsel-alkalosen häufig mit Hypokaliaemien kombiniert sind und umgekehrt.

In Zeichnung 5 werden 7 Fälle von Hypokaliaemie dargestellt. Dabei verhalten sich 3 Natriumkonzentrationen in den Erythrocyten normal, während 3 Natriumwerte zum Teil ganz erheblich erhöht sind. Nur in einem Fall von Hypokaliaemie ist das Erythrocyten - Natrium erniedrigt; in diesem Fall lag zusätzlich zum Kaliummangel ein schwerer Natriumchloridmangel vor, dessen Ursache eine unkontrollierte Esidrixbehandlung war.

Zeichnung 6 stellt die erythrocytären Kaliumwerte bei diesen 7 Fällen von Hypokaliaemie dar. Dabei liegen 3 der Kaliumkonzentrationen im Normalbereich und 3 der erythrocytären Kaliumwerte darunter. Eine erythrocytäre Kaliumkonzentration war erhöht.

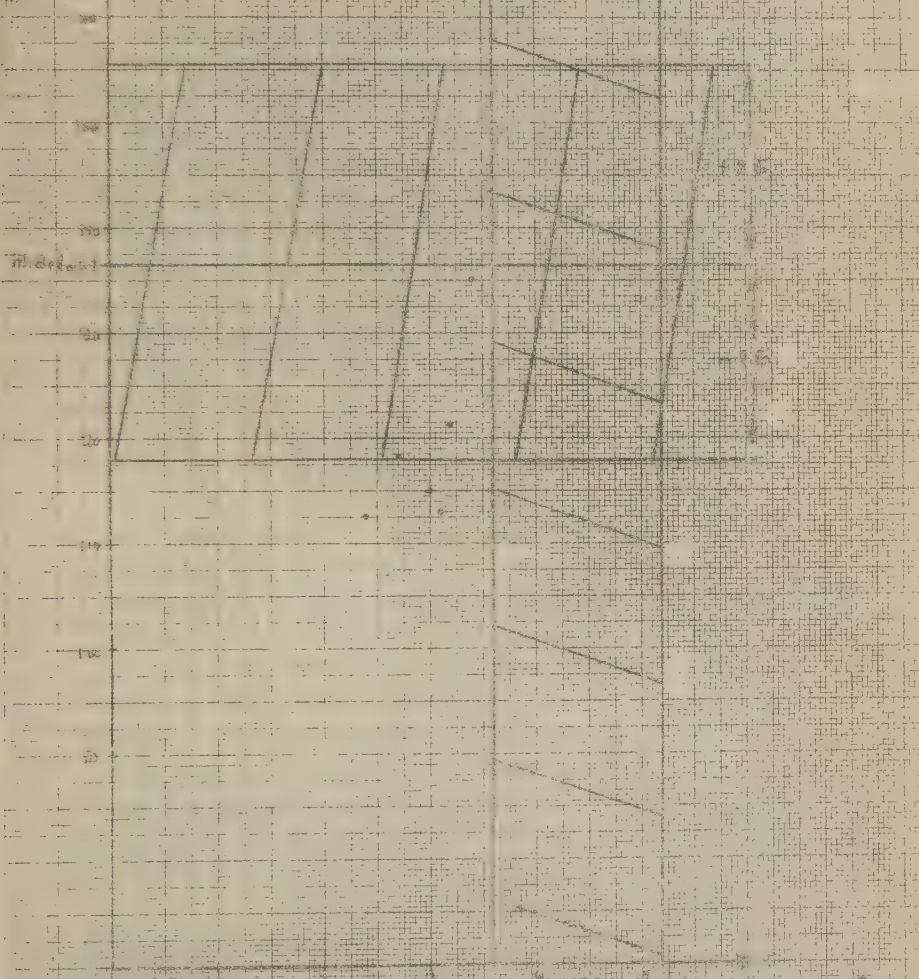
Nachtrag zu Blatt 1
für die Zeitrechnung



Konstruktion - Zeichnung
mündl.

Zeichnung 5

Kochum i. Erythrae, Ko
M. 871 24. 11. 1911



Zeichnung 6

D i s k u s s i o n :

Wenn man die vorliegenden Befunde mit den Untersuchungsergebnissen anderer Autoren vergleicht, dann ergeben sich zum Teil gleichlaufende Tendenzen, zum Teil aber auch Widersprüche zu diesen. Soweit es sich um Divergenzen handelt, die erythrocytäre Analysen betreffen, mögen diese ihre Ursache zum Teil in dem unterschiedlichen methodischen Vorgehen haben; es wurde bereits darauf hingewiesen, daß in früheren Untersuchungen anderer Autoren vielfach die erythrocytären Elektrolytbestimmungen indirekt (nach der Haematokritmethode) oder ohne Berücksichtigung des Wassergehaltes der Erythrocyten vorgenommen wurden.

Zum anderen muß, wenn die hier nachgewiesenen Abweichungen der Erythrocytären Mineralkonzentrationen nicht in Einklang stehen mit an anderen Gewebsarten oder bei Bilanzuntersuchungen gefundenen Ergebnissen, natürlich auch diskutiert werden, ob die einzelnen Zellarten nicht ganz verschiedene Mineralverschiebungen bei bestimmten Störungen des extrazellulären Elektrolytstoffwechsels aufweisen. Das wäre allein schon auf Grund des unterschiedlichen Stoffwechselverhaltens menschlicher Erythrocyten (siehe S.3) gut vorstellbar.

Normalwerte:

Zum Vergleich der bei 40 gesunden Personen ermittelten Normalwerte für den intrazellulären Natrium-, Kalium- und Wassergehalt stehen die von Rieker und v.Bubnoff (1) ebenfalls in menschlichen Erythrocyten bestimmten normalen Konzentrationen zur Verfügung, die diese bei 30 Nieren- und

kreislaufgesunden Menschen fanden. Einschränkend muß jedoch hervorgehoben werden, daß diese Werte bei sonst gleicher Bestimmungsmethodik nicht auf den Zellwassergehalt bezogen wurden, sondern in Milliäquivalent pro Liter Erythrocytensediment (mÄqu / l Ery.) angegeben sind. Zum Vergleich seien die mittleren Werte in Verbindung mit ihren mittleren quadratischen Abweichungen hier angegeben:

Rieker und v.Bubnoff:

Mittelwert		mittl.quadrat. Abweichung		Normalbereich
Natrium 16,8	$\frac{\text{mÄqu}}{1 \text{ Ery.}}$	$\sigma = 1,33$	14,0 - 19,5	$\frac{\text{mÄqu}}{1 \text{ Ery.}}$
Kalium 80,5	"	$\sigma = 4,42$	68,0 - 90,0	"
Wasser- gehalt 65,5 Gew.%		$\sigma = 0,264$	64,0 - 67,6	Gew.%

Normalwerte zur vorliegenden Arbeit:

Natrium 16,41	$\frac{\text{mÄqu}}{1 \text{ Ery.}}$	$\sigma = 2,25$	11,91 - 20,91	$\frac{\text{mÄqu}}{1 \text{ Ery.}}$
Kalium 89,4	"	$\sigma = 6,17$	77,06 - 101,71	"
Wasser- gehalt 65,30 Gew.%		$\sigma = 5,22$	54,86 - 75,74	Gew.%

Metabolische Azidosen:

Betrachtet man die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bei metabolischen Azidosen, so findet man in 6 von 23 Fällen erniedrigte erythrocytäre Natriumkonzentrationen und nur in 3 der 23 Fälle erniedrigte Kaliumwerte in den Erythrocyten. Bei einem der azidotischen Fälle war die erythrocytäre Natriumkonzentration erniedrigt und nur in einem Fall der Kaliumgehalt der Erythrocyten bei normalem Natriumwert erhöht. Nennenswerte Transmineralisationserscheinungen als Folge der Stoffwechselazidose (Austausch von H^+ - Ionen gegen erythrocytäre Na^+ - und K^+ - Ionen) waren also in den meisten Fällen nicht zu beobachten.

Die Ergebnisse anderer Autoren stimmen nur zum Teil mit den eben zitierten Versuchsergebnissen überein:

Von Rieker und v. Bubnoff (3) wurden ebenso wie auch von Nichols und Nichols (23) bei metabolischer Azidose Analysen menschlicher Erythrocyten durchgeführt:

Rieker und v. Bubnoff fanden dabei eine Abwanderung von Natrium und Kalium aus den Zellen. Zur Methodik sei erwähnt, daß der Mineralgehalt der roten Blutzellen direkt bestimmt wurde. Die Konzentrationen von Natrium und Kalium in den Zellen wurden in mqm/l Erythrocytensediment angegeben und nicht, wie bei den vorliegenden Untersuchungen, in mqm/l Zellwasser umgerechnet. Auf die Bedeutung eventueller Schwankungen im Wassergehalt der Erythrocyten für den Kationengehalt dieser Zellen wurde bereits oben hingewiesen.

Die von G. Nichols u. N. Nichols bei 9 Fällen metabolischer Azidose an menschlichen Erythrocyten

gefundenen Ergebnisse entsprechen den von Ricker u.v. Bubnoff beschriebenen Befunden, nämlich Erniedrigung der Natrium- und Kaliumkonzentration in den Zellen. Zur Bestimmung der erythrocytären Mineralkonzentrationen wurde die sog. Haematokritmethode herangezogen. Der Gehalt der Erythrocyten an Natrium und Kalium wurde auf 1kg Zellwasser berechnet.

Durch Muskelanalysen stellten verschiedene Autoren bei metabolischer Azidose eine Natriumverminderung in den Zellen und eine Vermehrung des intrazellulären Kaliumgehaltes fest.

An erster Stelle sind hier die von Cooke u. Segar (20) an Skelettmuskeln von Ratten durchgeführten Untersuchungen zu nennen. Bei durch Ammoniumchlorid - oder Salzsäurezufuhr ausgelöster metabolischer Azidose zeigte die Zelle einen erhöhten Kaliumgehalt neben einer erniedrigten Natriumkonzentration. In einer von ihnen aufgestellten Theorie nehmen sie zwei konkurrierende Austauschreaktionen an der Zellmembran an, und zwar einmal einen Austausch von intrazellulären Wasserstoff- gegen extrazelluläre Kaliumionen und zum anderen einen solchen von intrazellulären Natrium- gegen extrazelluläre Kaliumionen. Cooke und Segar erklärten ihre Ergebnisse dadurch, daß infolge der erhöhten extrazellulären Wasserstoffionenkonzentration bei metabolischer Azidose der Austausch von intrazellulären Wasserstoff- gegen extrazelluläre Kaliumionen verlangsamt sei. Als Folge davon sei aber der Austausch von intrazellulärem Natrium gegen extrazelluläres Kalium beschleunigt. Das Resultat ergebe eine Natriumverminderung und eine Kaliumvermehrung in den Zellen.

Auch Darrow und Mitarbeiter (22) beschrieben bei ihren Skelettmuskelanalysen an Ratten, bei denen eine metabolische Azidose durch Injektion von Ammoniumchlorid und durch natriumarme Diät hervorgerufen worden war, daß sich das Serum-bicarbonat proportional zu dem intrazellulären Natrium und umgekehrt proportional zu dem Zellkalium verhielt. Dies bedeutet bei Stoffwechselazidose, die durch einen niedrigen Bicarbonatwert des Serums charakterisiert ist, eine Natriumverarmung und eine Kaliumanreicherung in der Zelle.

-- Keating und Mitarbeiter (7) fanden bei nephrektomierten Hunden nach Auslösung einer metabolischen Azidose durch Infusion von Ammoniumchloridlösung eine Abwanderung des Kalium aus den Zellen, die sich in einer Zunahme des extrazellulären Kalium nachweisen ließ. Dabei wurden aber nur unbedeutende Änderungen im Kaliumgehalt der Erythrocyten gefunden (Bestimmung mit Hilfe des Plasmavolumens, des Haematokrits und der flammenphotometrischen Kalium-Bestimmung im Plasma und Vollblut).

Keating und Mitarbeiter nehmen deshalb an, daß der Anstieg des Kaliumspiegels im Serum bei Stoffwechselazidose vorwiegend durch eine Freigabe von Kaliumionen aus Muskelzellen und Knochen-system zustande kommt.

Swan und Pitts (9) stellten an nephrektomierten Hunden bei experimentell durch HCl - Infusion ausgelöster metabolischer Azidose einen Anstieg der Natrium- und Kaliumkonzentration in der extrazellulären Flüssigkeit fest. Sie bewiesen damit, daß sich die Puffer der Zellen an der Neutralisation der zugeführten Säure beteiligen, indem intra-

zelluläre Natrium - und Kaliumionen gegen extrazelluläre Wasserstoffionen, die sich mit den intrazellulären Pufferungssubstanzen verbinden, ausgetauscht werden. Die Folge ist ein Absinken des Natrium - und Kaliumgehaltes in den Zellen. Die intrazellulären Mineralkonzentrationen wurden indirekt mit Hilfe der sog. Haematokritmethode in Erythrocyten bestimmt und auf ein Liter Erythrocytensediment bezogen.

Burnell und Mitarbeiter (16) bestätigten die von Keating und Mitarbeiter an Tieren erhaltenen Ergebnisse durch Untersuchungen an Menschen. Bei künstlich durch Infusion von Salzsäure oder Ammoniumchlorid ausgelöster metabolischer Azidose stellten sie bei 5 Patienten einen Anstieg des Serumkaliumspiegels und eine Abwanderung des Kaliums aus den Zellen fest, die sie durch Bilanzberechnungen bestimmten.

Die experimentellen Ergebnisse dieser Arbeit bei metabolischer Azidose entsprechen nur in begrenztem Ausmaß den durch Muskelanalysen gefundenen Werten anderer Autoren. Es ist allerdings zu berücksichtigen, daß in diese Untersuchungen nur 2 ausgeprägtere Fälle metabolischer Azidose mit Bicarbonatverminderungen unter 12 mval/l Serum einbezogen werden konnten.

Metabolische Alkalosen:

Den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit bei metabolischer Alkalose stand nur eine verhältnismäßig kleine Patientengruppe (5 Fälle) zur Verfügung. Die Ergebnisse sind jedoch insofern interessant, als das erythrocytäre Natrium bei 2 Patienten erhöht und der Kaliumwert der roten Blutzellen in 2 der 5 Fälle erniedrigt war.

Die Ergebnisse anderer Autoren sind nicht einheitlich:

Bei den von Rieker und v.Bubnoff (3) an menschlichen Erythrocyten durchgeführten Analysen wurde bei Stoffwechslalkalose eine Zunahme des intrazellulären Natrium - und Kaliumgehaltes gefunden. Die Mineralkonzentrationen wurden hierbei direkt gemessen und auf ein Liter Erythrocytensediment bezogen.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen stehen die bei Analysen quergestreifter Muskulatur beschriebenen Befunde. Sowohl Cooke und Segar (20), die an Ratten eine metabolische Alkalose durch Zufuhr von Natriumbicarbonatlösung hervorriefen, als auch Darrow und Mitarbeiter (22), die durch Zufuhr von Natriumbicarbonat in die Peritonealhöhle von Ratten mit anschließender Entfernung dieser Lösung und durch gleichzeitige chloridarme Ernährung eine Stoffwechselalkalose provozierten, beobachteten eine Erhöhung der intrazellulären Natriumkonzentration und eine Erniedrigung des Kaliumgehaltes in den Muskelzellen. Diese an quergestreifter Muskulatur erhobenen Befunde stimmen mit den Ergebnissen der im Rahmen dieser Arbeit an menschlichen Erythrocyten durchgeführten Untersuchungen überein.

Keating und Mitarbeiter beschreiben bei experimentell durch isotonische Natriumbicarbonatinfusion an nephrektomierten Hunden ausgelöster metabolischer Alkalose einen Abfall der extrazellulären Kaliumkonzentration und folgerten daraus, daß bei Stoffwechselalkalose Kalium in die Zellen einwandert. Die Bestimmung des Gesamterythrocytenkaliums erfolgte durch die sog. Haematokritmethode und ergab keine wesentliche Änderung im Kaliumgehalt der Erythrocyten.

Die Autoren vermuten, daß die Kaliumverschiebungen aus dem extrazellulären in den intrazellulären Raum bei metabolischer Alkalose vorwiegend über die Muskelzellen und Knochen zustande kommen.

Burnell und Mitarbeiter (16) fanden bei Patienten durch Bilanzbestimmungen nach durch Natriumbicarbonat- und Natriumlaktat - Infusion ausgelöster metabolischer Alkalose neben einem Abfall des Serumkaliums einen Anstieg der Kaliumkonzentration der zellulären Flüssigkeitsphase.

Hypokaliaemie:

Wenn ein Mineralverlust vorliegt, so wird dieser, sofern er stark ausgeprägt ist, naturgemäß nicht nur den extrazellulären Raum, sondern auch die Zellen betreffen:

Bei der Patientengruppe, bei der ein extrazellulärer Kaliummangel nachweisbar war, fand sich in 3 der insgesamt 7 Fälle auch eine Kaliumverarmung der Erythrocyten.

Dabei fällt auf, daß der Natriumgehalt nicht selten erhöht war. Es scheint sich dabei um ein Kompensationsphänomen zu handeln; die verlorengegangenen erythrocytären Kaliumionen werden offenbar zum Teil durch Natriumionen ersetzt.

Bei Skelettmuskelanalysen an Ratten wurden von verschiedenen Autoren (Cooke u. Segar (20), Spater und Mitarbeiter (21), Darrow und Mitarbeiter (22)) bei erniedrigtem extrazellulären Kaliumspiegel, der durch eine kaliumarme Diät provoziert worden war, erniedrigte Kalium- und erhöhte Natriumkonzentrationen in den Zellen gefunden. Cooke und Segar erklärten die erniedrigten Kalium- und erhöhten Natriumwerte in den Muskelzellen durch einen durch den Kaliummangel der extrazellulären Flüssigkeit bedingten verminderten

Austausch von extrazellulären Kalium- gegen intrazelluläre Wasserstoff- und Natriumionen. Nach ihrer Theorie des Ionenaustausches an Zellmembranen gelangt Natrium nur durch Diffusion in die Zelle und wird im Austausch (bei dem es mit dem Wasserstoff konkurriert) gegen extrazelluläres Kalium an die extrazelluläre Flüssigkeit wieder abgegeben. Besteht ein extrazellulärer Kaliummangel, so kommt es zur Natriumanreicherung in der Zelle.

Im Gegensatz zu den oben angeführten Werten in den Skelettmuskelzellen stehen die Ergebnisse, die bei Bilanzuntersuchungen an Menschen gefunden wurden. Wie bereits weiter oben bei der Abhandlung der metabolischen Alkalosen, die bekanntlich in vielen Fällen mit einer Hypokalaemie einhergehen, besprochen wurde, fanden Burnell und Mitarbeiter bei erniedrigten extrazellulärem Kaliumgehalt in 4 der 5 Fälle eine geringfügig erhöhte Kaliumkonzentration der Zellen.

Abschlußbetrachtung:

Die niedergelegten Befunde befinden sich zum Teil in Übereinstimmung, z-um Teil in Widerspruch zu den Untersuchungsergebnissen anderer Autoren.

Besonders auffällig ist, daß sich bei Stoffwechselazidosen nur sehr selten Erniedrigungen der erythrocytären Mineralwerte nachweisen ließen. Bei Berücksichtigung der von anderen Untersuchern an andersartigen Geweben erhobenen Befunde kann hieraus geschlossen werden, daß der erythrocytäre Alkaliionenstoffwechsel relativ resistent gegenüber einer metabolischen Azidose ist und sich nur in sehr geringem Ausmaß an dem bei anderen Zellarten unter diesen Bedingungen zu beobachtenden Transmineralisationsvorgängen beteiligt.

Bemerkenswert ist weiterhin, daß der erythrocytäre Kaliumwert bei metabolischen Alkalosen absinken kann; denn zahlreiche Befunde sprechen an sich dafür, daß es unter alkalotischen Bedingungen zu einer Abwanderung von Kaliumionen aus der extrazellulären in die zelluläre Flüssigkeitsphase, mithin zu einer Erhöhung des Kaliumgehaltes des intrazellulären Raumes kommt. Offenbar nehmen die menschlichen Erythrocyten aber nicht an derartigen Mineralverschiebungen teil.

An einer Kaliumverarmung des Organismus schließlich können auch die Erythrocyten beteiligt sein, so daß ihr Kaliumgehalt absinkt. Der in einigen Fällen zu beobachtende Anstieg des Erythrocytennatriums, der eine Entsprechung bei Muskelanalysen im Tierexperiment findet, muß als kompensatorisches Phänomen gedeutet werden.

Es zeigt sich also, daß menschliche Erythrocyten bei Störungen des extrazellulären Elektrolythaushaltes bestimmte Abweichungen in ihrer Mineralstruktur aufweisen können. Sie verhalten sich jedoch eigenständig, und die festgestellten Veränderungen können nicht ohne weiteres auf alle anderen Zellarten übertragen oder als repräsentativ für das Verhalten des Gesamtorganismus angesehen werden. Es muß vielmehr angenommen werden, daß sich die einzelnen Zellarten des Organismus in unterschiedlicher Weise an Änderungen der extrazellulären Elektrolytzusammensetzung anpassen. Für diese Unterschiede dürfte in erster Linie die jeweilige Eigenart der Membranverhältnisse und des Energiestoffwechsels, weiterhin die Funktion des Organs und seine Durchblutung bedeutsam sein.

Z U S A M M E N F A S S U N G :

1. Bei 40 gesunden Personen wurden durch Erythrocytenanalyse die Normalwerte für die Natrium- und Kaliumkonzentrationen sowie für den Wassergehalt in den Erythrocyten bestimmt und die entsprechenden Normalbereiche aufgestellt.
2. Bei insgesamt 29 pathologischen Fällen, die Störungen der extrazellulären Elektrolytzusammensetzung im Sinne einer metabolischen Azidose (23 Fälle), einer metabolischen Alkalose (5 Fälle) und einer Hypokaliaemie (7 Fälle) aufwiesen, wurden die Natrium- und Kaliumkonzentrationen in den Erythrocyten bestimmt. Bei allen drei Formen extrazellulärer Elektrolytstoffwechselstörungen ergaben sich in einem Teil der Fälle Veränderungen der erythrocytären Mineralkonzentrationen.
3. Diese Befunde werden mit den unterschiedlichen Ergebnissen anderer Autoren, die durch Erythrocytenanalysen, Gewebs- und Bilanzuntersuchungen gewonnen wurden, verglichen.

L i t e r a t u r ü b e r s i c h t :

1. Rieker, G.
Klin. Wochenschrift 35, 1158 (1957)
2. Rieker, G. und v. Bubnoff, M.
Klin. Wochenschrift 36, 556 (1958)
3. Rieker, G. und v. Bubnoff, M.
Diurese und Diuretika, S. 61 Berlin 1959
4. Kühns, K. und Weber, H.
Ergebnisse der inneren Medizin und
Kinderheilkunde 10, 185 (1958)
5. Losse, H., Wehmeyer, H. und Wessels, F.
Klin. Wochenschrift 38, 393 (1960)
6. Schwabs, M. und Kühns, K.
Die Störungen des Wasser- und Elektrolyt-
stoffwechsels, Berlin 1953.
7. Keating, R.E., Weichselbaum, T.E., Alanis, M.,
Margraf, H.W., and Elman, R.
Surgery Gynecology and Obstetrics 96, 323 (1953)
8. Sribner, H., Fremont-Smith, K., and Burnell, J.M.
Journal of Clinical Investigation 34, 1276 (1955)
9. Swan, R.C., and Pitts, R.F.
Journal Of Clinical Investigation 34, 205 (1955)
10. Hänze, S.
Ärztliche Forschung 14, 1/398 (1960)
11. Kühns, K.
Hoppe - Seylers Zeitschrift für Physiol. Chemie
298, 278 (1954)
12. Jahrmärker, R., v. Bubnoff, M. und Rieker, G.
Klinische Wochenschrift 39, 317 (1961)
13. Roberts, C.E.
Klinische Wochenschrift 35, 997 (1957)
14. Bland, J.H.
Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes
Stuttgart 1959

16. Leibman, J. and Edelman, J.S.
Journal Of Clinical Investigation 38, 2176 (1959)
17. Burnell, J.M., Villamil, M.F., Uyeno, B.T., and
Scribner, B.H.
Journ. Of Clinical Investigation 35, 935, (1956)
18. Elkinton, J.R., Squires, R.D., and Singer, R.B.
Journ. Of Clinical Invest. 30, 381 (1951)
19. Elkinton, J.R., Squires, R.D., and Singer, R.B.
Journ. Of Clinical Invest. 30, 369 (1951)
20. Elkinton, J.R., Winkler, A.W., and Danowski, T.S.
Journ. Of Clinical Invest. 27, 74 (1948)
21. Cooke, R.E. and Segar, W.E.
The Yale Journal Of Biology And Medicine
25, 83 (1952)
22. Spater, H., Hunt, A., Todd, R., Meara, P., Terry, M.,
Crawford, J.D., and Talbot, N.D.
Metabolism 8, 28 (1959)
23. Darrow, D.C., Schwartz, R., Iannucci, J.F., and
Coville, F.
Journ. Of Clin. Invest. 27, 198 (1948)
24. Nichols, G. and Nichols, N.
Journ. Of Clin. Invest. 32, 113 (1953)

Lebenslauf.

am 5. Mai 1937 wurde ich Ottilie - Maria, Edelgard Buxbaum, als Tochter des Lehrers Erich Buxbaum und seiner Ehefrau Ottilie-Maria Buxbaum, geb. Klein-Jakob, zu Bacharach am Rhein geboren. Im Herbst 1943 wurde ich in die Volksschule zu Bacharach aufgenommen. Vom Oktober 1946 bis zum Februar 1956 besuchte ich das neusprachliche Gymnasium für Mädchen des Instituts St. Mariae in Bingen am Rhein. Dort legte ich auch meine Reifeprüfung ab. Seit dem Sommer 1956 bin ich an der Medizinischen Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz immatrikuliert. Dasselbst bestand ich im Wintersemester 1958 / 59 die ärztliche Vorprüfung. Im Sommersemester 1962 habe ich mich zum medizinischen Staatsexamen gemeldet.

An dieser Stelle möchte ich
Herrn Professor Dr. Duesberg dafür danken,
daß ich in seiner Klinik experimentell ar-
beiten durfte. Mein besonderer Dank gilt
auch Herrn Privatdozent Dr. Hänze für die
Themastellung und die Anleitung zum wissent-
schaftlichen Arbeiten.



Foto - Druck :
Chemoprint OHG. *
Gießen